



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑩ DE 42 30 755 A 1

②1 Aktenzeichen: P 42 30 755.4
②2 Anmeldetag: 14. 9. 92
④3 Offenlegungstag: 17. 3. 94

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/54
A 61 K 31/52
A 61 K 31/47
A 61 K 31/505
A 61 K 31/41
A 61 K 31/44
// (A61K 31/54,
31:52)A61K 31:47,
31:505,31:41,31:44

DE 4230755 A1

⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Stief, Christian, Dr., 3005 Hemmingen, DE; Taher,
Akmal, Dr., Jakarta, ID; Meyer, Markus Friedrich,
5778 Meschede, DE

⑤4 Verwendung von PDE-Inhibitoren bei der Behandlung von Nieren- und Ureter-Erkrankungen

⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase IV bei der Behandlung von Nieren- und Harnleitererkrankungen, insbesondere die Verwendung von Denbufyllin, Ro 20-1724, Rolipram, Tibenelast, Nitraquazone, EMD 54822, Etazolate, Org 30029, ICI 63197 oder Zardaverine oder deren pharmakologisch verträglichen Salze.

DE 4230755 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 94 308 081/285

8/52

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase IV (sPDE IV) zur Behandlung von Nieren- und Ureter-Erkrankungen.

Die physiologische Informationsübertragung zur Relaxation (Erschlaffung) glatter Muskelzellen wird durch Überträgerstoffe des Blutes (Hormone) oder der Nerven (Neurotransmitter) bewirkt. Diese Neurotransmitter bewirken innerhalb der glatten Muskelzelle einen Anstieg von cAMP und cGMP, was eine Relaxation zur Folge hat. cAMP und cGMP wiederum werden durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. Inhibitoren der PDE wiederum vermindern den Abbau von cAMP und cGMP, was zu einem Anstieg dieser Moleküle innerhalb der Zelle und dadurch zu einer Relaxation der glatten Muskelzelle führt. Dieses ist beispielsweise beschrieben von Torphy, Udem in Thorax 46, 512, 1991.

Aus dieser Veröffentlichung und aus TIPS 12, 19, 1991 sowie Br. J. Pharmacol. 104, 471, 1991 ist weiterhin eine Unterscheidung der PDE in verschiedene Unterestereasen, die spezifischen Phosphodiesterasen (sPDE), bekannt. Dabei wird in fünf verschiedene sPDE unterschieden, in den einzelnen Organen und Organsystemen unterschiedlich verteilt sind und je nach Verteilung in der Zelle eine verschiedene starke Wirksamkeit besitzen. In den genannten Veröffentlichungen sowie in J. Histochem. Cytochem. 35, 72, 1987, J. Urol. 139, 1988 und J. Pharmacol. Exp. Therap. 247, 630, 1988 wird auch das Vorkommen der verschiedenen Isoenzyme in diversen Geweben diskutiert, unter anderem auch das Vorkommen von sPDE I im Ureter (Harnleiter).

Nieren- oder Harnleiterkoliken besitzen nach Altwein und Jacobi, Urologie, Enke Verlag Stuttgart, 1987, den Charakter einer Volkskrankheit. Der Kolikschmerz entsteht durch einen intrarenalen Druckanstieg durch den gestörten Urintransport sowie durch Ureterspasmus. Eine Behandlung dieser Erkrankungen erfolgt derzeit bekannterweise nur sekundär durch starkwirkende Analgetika zur Schmerzlinderung. Eine Therapie der ursächlichen Symptome ist bisher nicht möglich, da keine Ureter-relaxierende Substanzen ohne unerwünschte, gravierende systemische Nebenwirkungen bekannt sind.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung hochwirksamer spezifischer Therapeutika zur ursächlichen Behandlung von Nieren- und Harnleiterkoliken.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich im menschlichen Ureter zwei weitere sPDE's befinden, nämlich sPDE III und sPDE IV, und weiterhin, daß der sPDE IV eine besondere Bedeutung zukommt. Eine gezielte Hemmung dieses Isoenzyms führt bereits bei Applikation geringster Dosierungen eines spezifischen Inhibitors, z. B. des sPDE IV-Inhibitors Rolipram in einer Dosierung von 10^{-7} mol/l (Fig. 4) zur Relaxation des Ureters, ohne daß nennenswerte Effekte an anderen Organen, insbesondere an Gefäßen, zu beobachten waren. Sie besitzen daher eine hervorragende Wirksamkeit bei der Behandlung von Nieren- und Ureterkoliken sowie bei der Förderung und der Erleichterung von Nieren- und Uretersteinabgängen.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von spezifischen Inhibitoren der sPDE IV bei der Behandlung von Nieren- und Harnleitererkrankungen, insbesondere Koliken, die Verwendung der Inhibitoren zur Herstellung zu diesem Zweck geeigneter Arzneimittel sowie sPDE IV-Inhibitoren enthaltende Arzneimittel für die genannte Aufgabe.

- 1.) 1,3-Dibutyl-3,7-dihydro-7-(2-oxopropyl)-1H-purin-2,6-dion (Denbufylline, BRL 30892),
- 2.) 4-[(3-Butoxy-4-methoxyphenyl)methyl]-2-imidazolidinon (Ro 20-1724),
- 3.) 4-[3-(Cyclopentylloxy)4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinon (Rolipram, ZK 62711),
- 4.) 5,6-Diethoxybenzo[b]thiophen-2-carbonsäure (Tibenelast, LY 186655),
- 5.) 3-Ethyl-1-(3-nitrophenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinon (Nitraqazone, TVX 2706),
- 6.) 6-(3,6-Dihydro-6-methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl)-1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethylchinolin (EMD 54622),
- 7.) 1-Ethyl-4-[(1-methylethyliden)hydrazino]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureethylester (Etazolate),
- 8.) N-Hydroxy-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-2-carboximidamid (Org 30029),
- 9.) 2-Amino-6-methyl-4-propyl-(1,2,4)triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on (ICI 63197) oder
- 10.) 6-[4-(Difluoromethoxy)-3-methoxyphenyl]-3(2H)-pyridazinon (Zardaverine)

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die Verbindungen sind bekannt als wirksam bei Erkrankungen der Atemwege, zur Entzündungshemmung oder bei Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Die pharmakologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der Inhibitoren der sPDE IV oder deren Salze zur Behandlung der genannten Erkrankungen verwendet. Die Dosierung ist abhängig von Spezies, Körpergewicht, Alter, individuellem Zustand und Applikationsart.

Als Applikationsformen kommen orale, intravenöse, intrauterale Zubereitungen in Frage. Letztere sind vor allem Lösungen und Zubereitungen wie sie auch für die parenterale Applikation Anwendung finden.

Zubereitungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,5 µg bis 1 mg, bevorzugt 5 bis 500 µg der Verbindungen der allgemeinen Formel II pro Dosisseinheit und können in separaten Dosisseinheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wäßrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen, aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegeben

nenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

Zur oralen Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Hilfs- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol).

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische (in diesem Falle intraureterale) Anwendungen können vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margaritin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Bräsidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxyethylglyceroltrioleate, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfett-säure-isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibuthylphthalat, Adipinsäure-diisopropylester, Polyol-Fettsäureester u. a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotridexylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden. Die genannten Stoffe haben zudem die Eigenschaften eines Spreitmittels, das heißt es erfolgt eine besonders gute Verteilung auf der Haut.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare

Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyäthylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können und nach dem Trocknen eine Art Film bilden, wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamyllopektinsemglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantilsäure, Parfümöle.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie zum Beispiel von Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäuremonoethanolaminsalze.

Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

Zur Förderung der Penetration enthalten intraureterale Formulierungen vorzugsweise organische, gut verträgliche Lösungsmittel wie Ethanol, Methylpyrrolidon, Polyäthylenglykol, Oleylalkohol, Octanol, Linolsäure, Triacetin, Propylenglykol, Glycerin, Solketal oder Dimethylsulfoxid.

Die Herstellung, Abfüllung und die Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen. Auch für topischen beziehungsweise transdermalen Einsatz erfolgt eine Abpackung möglichst in separaten Dosiseinheiten zur Erleichterung der Handhabung, auch hier wie bei parenteralen Formen gegebenenfalls aus Stabilitätsgründen durch separate Abpackung der Wirkstoffe beziehungsweise deren Kombinationen als Lyophilisat, gegebenenfalls mit festen Trägerstoffen, und den erforderlichen Lösungsmitteln etc.

Beispiel 1 — Injektionslösung

50 mg Rolipram werden mit 750 mg NaCl in destilliertem Wasser gelöst, mit 1N HCl auf pH 3,7 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt und in 0,5 ml-Ampullen abgepackt.

Beispiel 2 — Lösung zur topischen Applikation

Aus 500 mg Rolipram, 2 ml Isopropylmyristat und 10 ml Ethanol wird eine Lösung zur topischen Applikation bereitet und zu Dosiseinheiten von jeweils 2 ml abgepackt.

Die Wirksamkeit der Arzneimittel für die erfindungsgemäße Lehre wird durch folgende pharmakologische Untersuchungen belegt:

Frisch bei der Operation entnommener humaner Ureter wird in kleine Streifen geschnitten (ca. 3 × 10 mm). Diese werden dann in ein Bad mit einer Nährlösung installiert, die das Überleben der Organstreifen gewährleistet. Durch ein Ankoppeln der Organstreifen an einen Meßfühler können Längenveränderungen des Organstreifens registriert werden und so Wirkungen von Medikamenten, die in die Organbad-Nährlösung gegeben werden, anhand der Längenänderung (Zu- oder Abnahme) des Organstreifens untersucht werden. Zu Versuchsbeginn werden die Organstreifen mit einem hierzu geeigneten Standardmedikament z. B. Noradrenalin kontrahiert. Nach eingetretener Kontraktion der Organstreifen wird nun in ansteigender Dosierung (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} etc. mol/l) ein Inhibitor einer spezifischen Phosphodiesterase in die Organbadlösung gegeben und die dadurch ausgelöste Relaxation gemessen. Die gewonnenen Ergebnisse sind auf den Gesamtorganismus im wesentlichen übertragbar, da humanes Gewebe verwandt wurde und die untersuchten Stoffwechselvorgänge im Gesamtorganismus schneller ablaufen und daher die Medikamente noch schneller wirken.

In Fig. 1 bis Fig. 5 sind die Ergebnisse dieser Organbadversuche dargestellt.

Fig. 1 zeigt den relaxierenden Effekt von kumulativ ansteigenden Konzentrationen von Papaverin, einem unspezifischen Phosphodiesterase-Inhibitor, auf humane, mit 80 mM KCl vorkontrahierte Ureter-Streifen. Die Kurve zeigt die Mittelwerte von Messungen an jeweils 3 bis 7 Ureter-Streifen.

Fig. 2 zeigt den relaxierenden Effekt von kumulativ ansteigenden Konzentrationen von Quazinon, einem Inhibitor der sPDE III, auf humane, mit 80 mM KCl vorkontrahierte Ureter-Streifen. Die Kurve zeigt die Mittelwerte von Messungen an jeweils 3 bis 6 Ureter-Streifen.

Fig. 3 zeigt den relaxierenden Effekt von kumulativ ansteigenden Konzentrationen von Zaprinas, einem Inhibitor der sPDE V, auf humane, mit 80 mM KCl vorkontrahierte Ureter-Streifen. Die Kurve zeigt die Mittelwerte von Messungen an jeweils 3 bis 6 Ureter-Streifen.

Fig. 4 zeigt den relaxierenden Effekt von kumulativ ansteigenden Konzentrationen von Rolipram, einem Inhibitor der sPDE IV, auf humane, mit 80 mM KCl vorkontrahierte Ureter-Streifen. Die Kurve zeigt die Mittelwerte von Messungen an jeweils 4 bis 7 Ureter-Streifen.

Fig. 5 zeigt einen Vergleich der relaxierenden Wirkung von Rolipram auf renale und koronare Arterienstreifen.

Die Versuche zu Fig. 5 wurden analog zu den Untersuchungen an Ureterstreifen durchgeführt und belegen in eindeutiger Weise die spezifische relaxierende Wirkung auf das Uretergewebe, während das renale Gefäßsystem überhaupt nicht beeinflusst wird.

Der Nachweis, ob eine Verbindung für den erfindungsgemäßen Zweck geeignet ist, d. h. ein Inhibitor der sPDE IV ist, erfolgt nach bekannten Methoden, wie z. B.

beschrieben von Galwan et al., Arch. Pharmacol. 1990, 342, 221—227 oder Nicholson, Br. J. Pharmacol., 1989, 79, 889—897, beispielsweise nach folgender allgemeiner Methode:

Frisches, intraoperativ gewonnenes Gewebe wird homogenisiert und dann ultrazentrifugiert. Anschließend wird der Überstand abpipettiert und chromatographiert. Von den 100 Fraktionen von 70 bis 1000 mM (millimolar) werden dann je 5 Ansätze von 30 µl der Enzympräparation hergestellt; jede Enzympräparation einer Fraktion wird mit a) radioaktiv markiertem cAMP, b) radioaktiv markiertem cGMP, c) radioaktiv markiertem cAMP plus Calcium plus Calmodulin, d) radioaktiv markiertem cGMP plus Calcium plus Calmodulin, d) radioaktiv markiertem cGMP plus Calcium plus Calmodulin oder e) radioaktiv markiertem cAMP plus cGMP plus Calcium plus Calmodulin versetzt. Nach Inkubation und Beendigung der Reaktion sowie erneuter Zentrifugation wird die Radioaktivität der Proben gemessen. Die Bestimmung der Radioaktivität erlaubt die Berechnung der Enzymaktivität in pmol/ml × min. Die Auftragung der Aktivitätskurve erlaubt die Identifikation von Fraktionen, bei denen die Phosphodiesteraseaktivität besonders hoch ist. Die Phosphodiesteraseaktivität eines jeden Peaks zeigt eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich der Aktivität der 5 verschiedenen Ansätze. Diese spezielle Zusammensetzung der Phosphodiesteraseaktivität läßt eine Zuordnung zu einer spezifischen Phosphodiesterase (sPDE) zu. Ein Inhibitor einer sPDE ist nun diejenige Substanz, deren Konzentration, die nötig ist, um 50% der Substrathydrolyse zu hemmen (IC_{50}), bei der betreffenden Peakfraktion, die die spezifische Phosphodiesterase enthält, um mindestens 20 mal kleiner ist als bei anderen Peakfraktionen. Dazu werden wiederum, wie oben beschrieben, Enzympräparationen hergestellt. Vor der Inkubation der Enzymsätze nach a) bis e) der Peakfraktionen wird aber nun die zu testende Verbindung zugesetzt. Die erneute Bestimmung und Auftragung der Enzymaktivität erlaubt dann gemäß der oben aufgeführten Definition die Identifikation einer Substanz als Inhibitor der spezifischen Phosphodiesterase.

Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase IV bei der Behandlung Nieren- und Harnleiterkrankungen.
2. Verwendung von Denbufyllin, Ro 20-1724, Rolipram, Tibenelast, Nitraquazone, EMD 54622, Etazolate, Org 30029, ICI 63197 oder Zardaverine sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze gemäß Anspruch 1.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Fig. 1

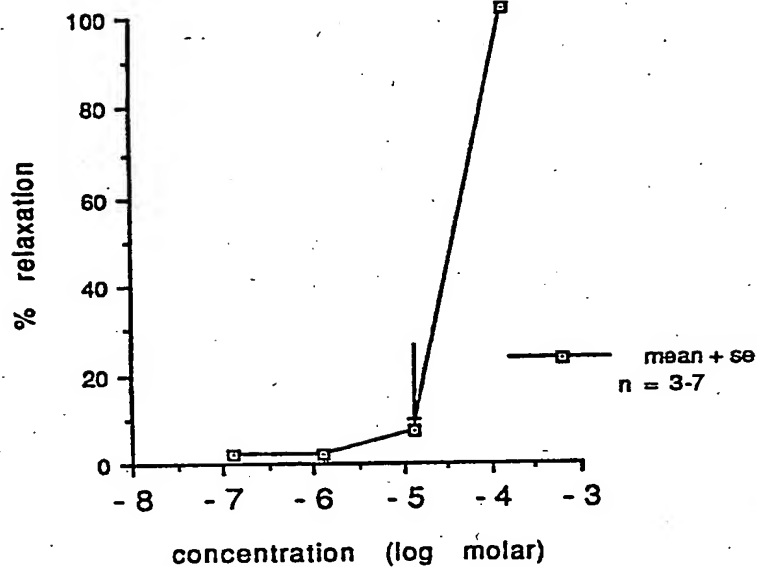


Fig. 2

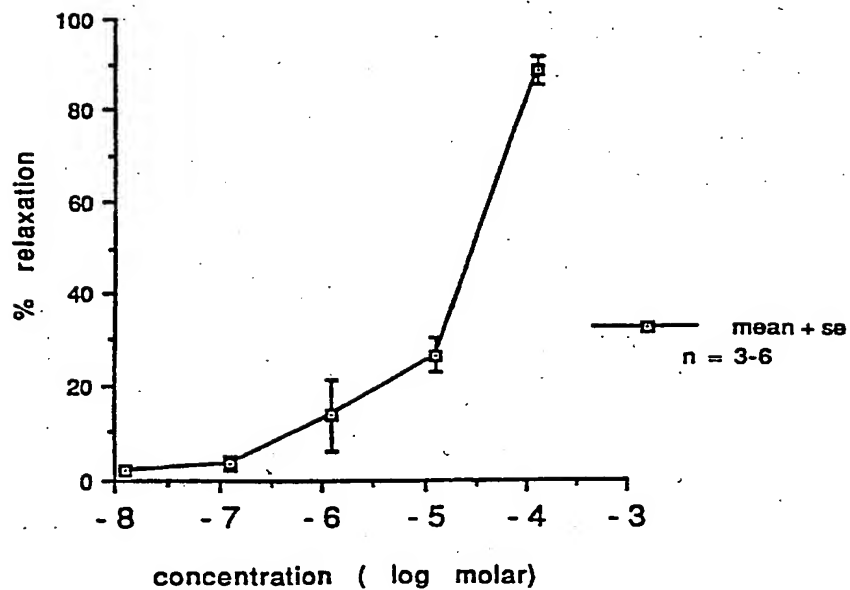


Fig. 3

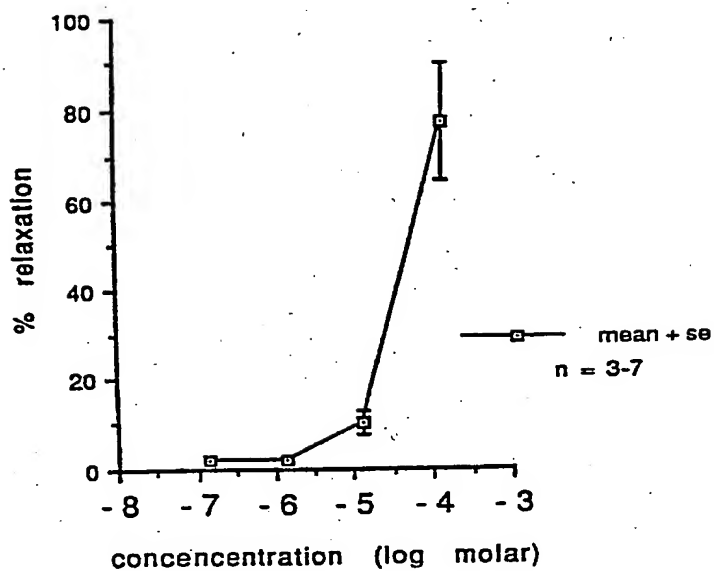


Fig. 4

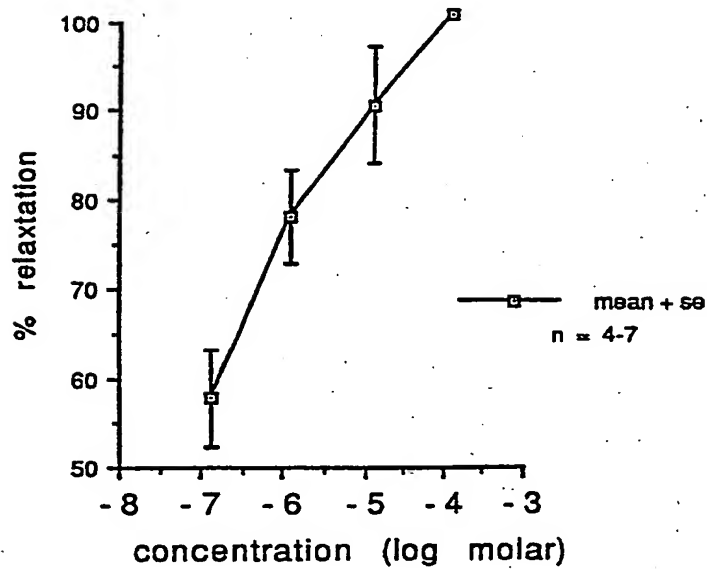


Fig. 5

